

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1953

THÈSE

N°
584

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ZIEGELBAUM ALBERT ABRAHAM

Né le 31 Juillet 1920 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

APPLICATIONS
DE L'HYALURONIDASE
EN RHUMATOLOGIE

Président : Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON

ÉDITÉ PAR L'AUTEUR
PARIS 1953

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1953

n°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E
(diplôme d'Etat)

par

ZIEGELBAUM Albert Abraham

Né le 31 Juillet 1920 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

APPLICATIONS DE L'HYALURONIDASE EN RHUMATOLOGIE

Président : Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON.

TABLE OF CONTENTS

Page 177

Page 177

Page 177

DOCTOR OF PHILOSOPHY
(1911-1912)

Page 177

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

NO 10 1911-1912



Trésorier et sous-trésorier

Page 177

APPLICATIONS DE LA LOI DU 10 MARS 1907

Page 177

Trésorier : M. de la Roche, Professeur de Droit

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC,
DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAIGNEL-
LAVASTINE, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE,
LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER,
OMBREDANNE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS.

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELA RUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education phy- sique et aux Sports	CHAILLEY-BERT
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOWSKI (M.)
	{ Hôtel Dieu BROCC (P.)
	{ Saint Antoine . CADENAT (F.)
Cliniques chirurgicales	
	{ Salpêtrière ... MONDOR (H.)
	{ Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE- d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT DUTAILLIS
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)

- II -

Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
(Hôtel Dieu	BENARD (H.)
(Bichat	LAROCHE (G.)
Cliniques médicales :	
(Cochin	MOREAU (R.)
(Pitié	LEMAIRE (A.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN BESANCON
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY RADOT (L.)
(Tarnier	LANTUEJOUL (L.)
Cliniques obstétricales .. (Baudelocque ...	LEVY-SOLAL (E.)
(Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) ..	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	de GAUDART d'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie médicale	BARIETY
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)

- III -

Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, MAITRES DE CONFERENCES-
AGREGES et AGREGES -

Anatomie	DEBEYRE (J.)	Pat.chir.	(HUGUIER (J.)
	DELMAS (A.)		(LAURENCE (G.)
Anatomie pathol.	GAUTHIER-		(LEGER (L.)
	VILLARS		(OLIVIER (Cl)
	(Mle P.) Pr.s.ch.		(PADOVANI (P.)
	BUSSER (F.)		(POILLEUX (M.)
Bactériologie .	FASQUELLE (R.)		(ROUX (M.)
	NEVOT (A.)		(RUDLER (J.C)
Biologie méd...	BOURLIERE		(VERNE (J.M)
Chimie médicale	(ETTORI (J.)	Pat.exp.	MERKLEN (P.)
	(Pr.s.ch.	Pat.méd.	(BERNARD (J.)
	(JAYLE (M.F)		(BOUDIN (G.)
	(Pr.s.ch.		(CASTAIGNE (P.)
	(SCHAPIRA (G.)		(CONTE (M.)
Dermato-syphil.	N ...		(DECOURT (J.)
Histologie	(BULLIARD (H.)		(DOMART (A.)
	(Pr.s.ch.		(DREYFUS (Gilbert)
	(COUJARD (R.)		(FAUVERT (R.)
	(DESCLAUX (P.)		(HAMBURGER (J.)
Hydrologie ...	DEBRAY		(KOURILSKY (R.)
Hygiène	(BOYER (J.)		(MILLIEZ (P.)
	(DEPARIS (M.)		(PERRAULT (M.)
Med. lég.	(DEROBERT (L.)		(RAMBERT (P.)
	(GAULTIER (M.)		(THIEFFRY (St.)
Neurochirurgie	N ...		(TURIAF (J.)
Neurologie ...	SEZE (S. de)		(N ...
Obstétrique ..	(GRASSET (J.)		(N ...
	(LEPAGE (F.)		(N ...
	(MAYER (M.)	Pédiatrie	(LAPLANE (R.)
	(MERGER (R.)		(MARIE (J.)
	(RAVINA (J.)	Pharmacol.	(LEVY (Mle J.)
	(VARANGOT (J.)		(Pr.s.ch.
Ophtalmologie	(OFFRET (G.)		(CHEYMOL (J.H)
	(DESVIGNES (P.)		(Pr.s.ch.
O.R.L	(HALPHEN (E.)	Physiol.	(BARGETON (D.)
	(Pr.s.ch.		(Pr.s.ch.
	(MADURO (R.)		(PARROT (J.L)
Parasitologie	BRUMPT (L.)	Phys.méd.	(DJOURNO (A.)
			(GOUGEROT (L.)

- IV -

Parasit.colon.	CHABAUD	Psychiatrie	BARUK (H.)
Pathol. chir.	(ABOULKER (P.)	Psych.infant.	MICHAUX (L.)
	(BAUMANN (J.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
	(GOSSET (J.)	Thérapeut.	PERRAULT
Urologie	KUSS (R.)		chargé d'enseig.

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A l'EXERCICE
pour le service des examens.

MM. BRINDEAU (A.) (Obstétrique), GATELLIER (J.) (Clin. chirurg.), LE LORIER (V.) (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique)

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Clinique chirurg.	(AMELINE (A.)	Clin. méd.	(HAGUENAU (M.)
	(MENEGAUX (G.)		(MARCHAL (G.)
	(PATEL (J.)		(SOULIE (E.)
	(SICARD (A.)	Clin. obs.	(DIGONNET (L.)
Clin. médicale .	(BOULIN (R.)		(ECALLE (G.)
	(BROUET (G.)	Clin. opht.	RENARD (G.)
	(CACHERA (R.)	Clin. urol.	COUVELAIRE (R.)
	(GARCIN (J.)		

Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	M. DOUAN (G.)
	Mlles DUMATRE (P.)
	GOIGHON (A.M)
	LE NOIR (G)
	METIN (F.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père mort en déportation à AUSCHWITZ

A ma mère

Sa sollicitude compréhensive et chaude ne m'a
jamais fait défaut.

A ma famille

A mes amis.

A notre Président de thèse

Monsieur JUSTIN-BESANCON
Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
d'Hydroclimatologie thérapeutique

Médecin de l'Hôpital Bichat

Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de
présider cette thèse

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur MATHIEU-PIERRE-WEIL

Médecin Honoraire des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital Rotschild

qui nous a inspiré ce travail

Qu'il trouve ici un témoignage de notre
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SICHERE

dont les précieux conseils m'ont été si nécessaires.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

MM. ALAJOUANINE

COSTE

DELAY

FEY

GOUGEROT

ISCH-WALL

LELONG

LEMAITRE

LEVEUF

LIAN

MOLLARET

MAURICE LEVY

MATHIEU

SUREAU

- INTRODUCTION -

L'utilisation de l'hyaluronidase en thérapeutique rhumatismale n'est pas très ancienne. Cependant, elle a déjà donné lieu à d'assez nombreuses publications pour justifier ce travail.

Dans une première partie nous rappellerons la constitution histologique et la composition chimique du tissu conjonctif et montrerons son rôle physiologique.

Puis nous décrirons le "facteur de diffusion" ou "spreading factor", enzyme agissant sur la Substance Fondamentale du tissu conjonctif de telle manière qu'il se produit une meilleure pénétration des agents étrangers dans l'organisme lorsque ceux-ci ont traversé la peau.

Nous verrons ensuite les substances qui inhibent ou activent l'action de l'enzyme.

La détermination du pouvoir enzymatique de l'hyaluronidase se fait par des tests, dont l'un a trouvé une application en rhumatologie. Il s'agit du test de dispersion hyaluronidase-hémoglobine (test HH) appliqué à l'étude du R.A.A et de la P.C.E. On constate une évolution parallèle de l'aire de dispersion et de la vitesse de sédimentation.

Dans une autre partie, nous étudierons les applications de l'hyaluronidase seule dans toute une série d'affections rhumatismales.

Le dernier chapitre enfin, expose les résultats excellents obtenus par l'administration d'A.C.T.H en perfusion lente hypodermique après préparation du sujet par l'hyaluronidase.

- GENERALITES -

LA SUBSTANCE FONDAMENTALE -

Schématiquement le tissu conjonctif sous-cutané, qui est d'origine mésenchymateuse, comporte :

- des fibres élastiques anastomosées dans lesquelles on trouve de l'élastine ;
- des fibres conjonctives entrecroisées mais non anastomosées et formées principalement de collagène
- des cellules conjonctives fixes ou mobiles.

Tous ces éléments sont réunis par une matière amorphe et visqueuse de nature gluco-protéique connue sous le nom de Substance Fondamentale. Des capillaires sanguins et lymphatiques la sillonnent.

Cette Substance Fondamentale est formée de muco-polysaccharides acides comprenant en particulier :

- l'acide hyaluronique
- l'acide chondroïtine sulfurique
- l'acide mucoïtine sulfurique.

Ces corps sont formés par de longues chaînes de molécules qui peuvent être réduites par des hydrolyses successives et aboutir à la formation de disaccharides comprenant en particulier une molécule d'acétyl-hexosamine et une molécule d'acide glycuronique. Après une nouvelle scission il ne reste plus que des monosaccharides.

La configuration spéciale de cette structure est responsable de ses caractères physiques dont les principaux sont la viscosité et l'aptitude à fixer l'eau.

Ainsi l'introduction sous la peau d'un malade d'une quantité donnée d'une solution aqueuse, entraîne la formation d'une boule qui se résorbera plus ou moins vite selon l'état des tissus, la quantité et la nature du liquide injecté.

La viscosité et l'aptitude à fixer l'eau de la Substance Fondamentale du tissu conjonctif normal expliquent son étanchéité qui oblige les liquides perfusés à progresser uniquement le long des fibres et non à tra-

vers les mailles.

Ceci explique la lenteur de la résorption du liquide qui ne peut atteindre qu'un nombre limité de capillaires.

On peut donc dire avec DELAUNAY :

" Le tissu conjonctif n'est pas seulement un tissu d'emballage. Son importance en physiologie est au contraire considérable parce qu'il représente le lieu de passage que doivent obligatoirement suivre les substances chimiques qui diffusent à travers l'organisme.

" La rapidité de diffusion de ces substances chimiques est manifestement fonction de la structure, de la composition du tissu conjonctif, plus précisément de l'un de ses constituants : la Substance Fondamentale. "

Cette substance est-elle visqueuse, c'est-à-dire hautement polymérisée : la diffusion sera lente. Est-elle fluide, c'est-à-dire dépolymérisée : la diffusion sera rapide.

La résistance à la diffusion des particules étrangères de la Substance Fondamentale, ou si l'on préfère son "tonus" varie entre de très larges limites. Ces variations pouvant être dues à des facteurs exogènes (santé, maladie, traumatismes ...) ou endogènes (état hormonal, âge, sexe ...).

SPREADING FACTOR -

En 1928, DURAN-REYNOLDS et ses collaborateurs constatent que l'extrait testiculaire contient un principe qui augmente le pouvoir de diffusion et de pénétration des agents externes. Ainsi une émulsion de virus vaccinal additionnée d'extrait testiculaire provoque une maladie expérimentale plus grave chez le lapin.

De même, l'extrait testiculaire augmente la diffusion de l'encre de Chine dans la peau.

Ils dénomment ce principe : "spreading factor" ou "facteur de diffusion".

La présence d'un facteur de diffusion est retrouvée par la suite dans de nombreux germes pathogènes : certains anaérobies, pneumocoques, streptocoques, colibacilles ; dans le venin d'abeilles, d'araignées et de reptiles, dans la salive du chien enragé ou sain, dans la tête des sangsues, dans certains tissus cancéreux ...

Ces faits expliquent la virulence de tous ces agents nocifs biologiques ou chimiques, de même qu'ils expliquent la virulence accrue des infections mixtes : des germes peu pathogènes, mais riches en spreading factor facilitent la pénétration d'autres souches microbiennes plus virulentes.

C'est par un mécanisme analogue que la fécondation est possible : l'ovule est entourée d'une couche de cellules granuleuses unies par une matière de même structure chimique que la Substance Fondamentale. Pour que l'ovule puisse être fécondé, cette couronne de cellules doit être écartée. La dénudation de l'ovule se fait grâce au facteur de diffusion libéré sur place par les spermatozoïdes. Ces faits expliquent certaines stérilités par oligospermie.

Pas de fécondation sans dénudation de la couronne protectrice.

Pas de dénudation sans spreading factor en quantité suffisante.

Pas de spreading factor efficace sans spermatozoïdes en nombre suffisant.

En 1939-40, CHAIN et DUTHIE démontrent l'identité de tous les facteurs de diffusion en leur faisant réduire la viscosité d'une solution d'acide hyaluronique pur. Ils dénomment alors le spreading factor : hyaluronidase, ferment décomposant l'acide hyaluronique.

La documentation sur l'hyaluronidase est devenue si vaste et si complexe dans les dernières années qu'il n'est pas possible de tracer une revue synthétique si on ne se limite pas à l'examen des arguments et des données expérimentales les plus importants.

L'hyaluronidase est un complexe enzymatique de nature protéique dont la composition varie avec l'origine.

Son action consisterait à couper la longue chaîne de polysaccharides polymérisés de type acide hyaluronique en sucres simples.

Les divers ferments du groupe des hyaluronidases coupent en étapes successives ces chaînes jusqu'à la réduction du polysaccharide en ses éléments les plus simples. L'action du complexe enzymatique varie d'ailleurs avec ses origines.

L'hyaluronidase d'origine pneumococcique n'agit que sur l'acide hyaluronique et peut être aussi sur son ester sulfurique.

L'hyaluronidase streptococcique n'attaque que l'acide hyaluronique.

Le ferment d'origine testiculaire est actif sur l'acide hyaluronique, l'acide chondroïtine sulfurique et leurs sels.

ALBERT CLAUDE a réussi à obtenir des facteurs de diffusion de synthèse.

DURAN-REYNALS et BRIODY ont obtenu des dérivés soufrés et dénitrés de l'acide hyaluronique doués d'un remarquable pouvoir diffusant qui a pu être mis en évidence sur l'animal mort ce qui exclut toute action vasculaire.

Ces mêmes dérivés utilisés avec de l'hyaluronidase extractive ont potentialisé puissamment son action.

ACTIVATEURS ET INHIBITEURS DE L'HYALURONIDASE -

De nombreux corps ont une action favorable sur le facteur de diffusion, tels sont : l'histamine et tous les corps qui ont un certain degré d'action histaminique tels : la lécithine, les peptones, la glycérine, l'arsenic.

D'autres activateurs agissent par fluidification de l'acide hyaluronique, c'est le cas des diazosulfonates, de la phénylhydrazine, de l'acide thioacétique, des bisulfites, de la cystéine, du glutathion, de l'adrénaline.

Le froid renforce considérablement le pouvoir de diffusion de l'hyaluronidase, cette constatation jette un jour nouveau sur la conception des affections "à frigore".

Par contre, la chaleur, les rayons X, les rayons UV inhibent l'action de l'hyaluronidase.

L'hydrolyse enzymatique de l'acide hyaluronique peut être inhibée par un certain nombre de substances appelées communément anti-hyaluronidasas.

Les corps qui dans leur formule renferment un noyau phénolique sont le plus souvent inhibiteurs. C'est ce qui donne leur intérêt aux dérivés salicylés.

L'aspirine a un pouvoir antihyaluronidasique chez le rhumatisant. Pour certains auteurs, cet effet ne se manifesterait qu'à partir d'une dose de 5 grammes par jour.

D'autres dérivés salicylés sont également inhibiteurs : l'acide gentisinique, le dérivé quinidique de l'acide salicylique, le PAS ...

La formaldéhyde, l'iode, les antihistaminiques, les anti-coagulants (héparine ou Dicoumarol) sont inhibiteurs.

L'action anti-hyaluronidasique de l'héparine est supprimée par l'histamine.

Pour COSTA et PELLIGRINI, le mécanisme d'inhibition réside dans le fait que le salicylate provoque une libération d'héparine par la cellule hépatique.

Pour d'autres auteurs, l'inhibition est due à l'acide gentisinique provenant de la destruction des salicylates dans l'organisme.

Citons encore comme inhibiteurs : la vitamine P, la vitamine C, la rutosine, la bile, le gluconate de calcium, l'uréthane.

On sait que l'hyaluronidase est de nature protéique. Cependant on n'a jamais obtenu de phénomènes de sensibilisation ou d'immunité quand on a utilisé des hyaluronidasas très purifiées.

Les seules anti-hyaluronidasas spécifiques sont d'origine bactérienne, ce qui laisse supposer que l'immunité n'est pas développée à l'égard de l'hyaluronidase,

mais à l'égard du support microbien qui est là. En effet l'injection d'hyaluronidase streptococcique donnera des phénomènes d'allergie si l'on fait des injections répétées de cette même hyaluronidase alors que si l'on réinjecte une hyaluronidase pneumococcique ou testiculaire, on ne provoque pas de phénomènes d'allergie.

Ces faits confirment la nature gluco-protéique de l'hyaluronidase puisque l'on sait que seules les protéines pures donnent des phénomènes d'immunité.

Dans le sérum sanguin, il y a des inhibiteurs non spécifiques des hyaluronidases. Il sont vraisemblablement acquis au cours des infections successives car ils n'existent pas à la naissance, augmentent avec l'âge et sont de plus en plus importants avec la gravité des infections à germes riches en hyaluronidase.

Cette immunité lente n'a pas de spécificité absolue ce qui permet d'expliquer qu'une fois injectées par voie intraveineuse, les hyaluronidases soient inactivées par ces inhibiteurs non spécifiques.

COSTE et ses collaborateurs ont montré que les gonadostimulines hypophysaires, l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse, la thyroxine augmentent la diffusion.

Le plupart des stéroïdes hormonaux, sauf la progestérone sont inhibiteurs de la diffusion et en particulier les corticostéroïdes, or tous les facteurs agissant comme des stress déclenchent une hyperproduction de ces derniers entraînant par conséquent une inhibition de l'hyaluronidase.

OPSAHL a mis en évidence l'activité inhibitrice des 11 oxy.

MAHAUX de son côté, celle de l'extrait parathyroïdien.

PHARMACOLOGIE -

Les travaux de SEIFTER ont permis d'arriver à la conclusion que l'hyaluronidase n'est pas un corps toxique. Des animaux ayant reçu 200.000 fois la dose utilisée en thérapeutique humaine n'ont présenté aucun accident local, général ou à distance (foie, surrénales).

L'hyaluronidase a un pH optimum d'action qui se situe entre 4,5 et 5. Si l'on injecte un produit de pH supérieur à 6, il ne faut pas mélanger le ferment et ce produit, mais injecter d'abord l'hyaluronidase.

La chaleur inactivant l'hyaluronidase à partir de 57°, il ne faut pas chauffer les médicaments à injecter.

Pour l'usage clinique, il est préférable de choisir des préparations d'enzyme d'origine testiculaire. Elles sont en effet actives sur tous les polysaccharides. Elles doivent être en outre très purifiées afin d'éliminer les impuretés irritantes et les fractions antigéniques.

DETERMINATION DU POUVOIR ENZYMATIQUE - TESTS -

L'action hyaluronidasique d'une préparation peut être déterminée par divers tests chimiques, physiques ou biologiques.

Nous ne citerons que les principaux :

- test de diminution de la viscosité.

Il est basé sur la faculté d'une solution de ferment de diminuer la viscosité d'une solution étalon d'acide hyaluronique pur.

L'unité porte le nom de VHU (viscosity reducing unit)

- test de diminution de la turbidité

Il est basé sur la possibilité de l'hyaluronidase de diminuer optiquement l'opalescence produite par la coagulation du sérum de cheval en présence d'acide hyaluronique et d'hyaluronidase en milieu acide. L'unité est dénommée TRU (Turbidity reducing unit)

- test radiologique - (SIMON et NARINS) -

L'action hyaluronidasique d'une préparation est déterminée d'après la disparition d'un corps radio-opaque injecté sous la peau d'un lapin préparé à l'hyaluronidase.

- spreading test (diffusion des colorants dans les tissus)

On injecte dans la peau de l'hyaluronidase et un colorant dont on mesure la surface de dispersion.

Parmi tous les colorants essayés, l'hémoglobine paraît constituer l'indicateur idéal pour les investigations cliniques : elle n'influence pas l'action enzymatique de l'hyaluronidase et on peut éviter les réactions allergiques en prenant de l'hémoglobine de sang humain du groupe O et Rh négatif.

Deux tests utilisables en clinique ont été mis au point par MAHAUX et ses collaborateurs.

1° - le test H . On fait l'injection intra-dermique d'un quart de cc. d'une solution d'hémoglobine et on mesure la surface de la tache pigmentée. Cette surface est calculée d'après la formule $S = \frac{D \times d}{4}$

2° - le test HH. On fait l'injection intra-dermique d'un quart de cc. d'une préparation contenant 0,3 cc. de réactif hémoglobinique et 0,5 mg d'hyaluronidase Schering. Puis on fait deux mensurations de la tache pigmentée : la première une heure après l'injection, la seconde 24 heures après.

Remarques -

On utilise comme colorant le bleu Evans au lieu d'hémoglobine en cas de leucémie ou de myxœdème, car il peut se produire des hémorragies locales gênant la mesure de la tache.

La pression de l'injection de la préparation joue car le pouvoir dispersant de l'hyaluronidase est proportionnel à la pression de l'injection.

CHAPITRE Ier

LE TEST DE DISPERSION HYALURONIDASE-HEMOGLOBINE AU COURS DU RAA et de la PCE

On sait que le siège des maladies rhumatismales est avant tout localisé au tissu conjonctif. D'autre part, les stéroïdes cortico-surrénaux ont une action éminemment favorable dans ces conditions cliniques.

Il paraissait intéressant dès lors d'appliquer un test permettant de déceler des modifications éventuelles de la Substance Fondamentale du tissu conjonctif et de suivre ainsi les effets de la cortisone et de l'ACTH.

Les travaux de MENKIN, WEINSTEIN, OPSAHL, WINTER et FLATAKER ont montré la sensibilité du test hyaluronidase-colorant à l'action de la cortico-surrénale.

La surrénalectomie amène une augmentation des aires de dispersion ; l'administration d'extraits cortico-surrénaux ou d'A.C.T.H réduit les aires à des valeurs inférieures à la normale.

L'utilisation de l'hémoglobine comme colorant pour tester la capacité de dispersion intradermique a été effectuée pour la première fois par Medinaveitia. L'originalité de MAHAUX est de l'avoir appliqué dans le rhumatisme et d'avoir montré le parallélisme de la dispersion avec les autres signes.

En utilisant le test HH déjà décrit ci-dessus, avec des quantités déterminées d'hémoglobine et d'hyaluronidase, on constate que le sujet normal au repos montre généralement des surfaces de dispersion allant de 10 à 15 cm².

Les surfaces inférieures à 10 cm² sont considérées comme réduites ; celles qui excèdent 20 cm² témoignent d'une dispersion anormalement étendue.

Divers cas de P.C.E ont montré des aires de dispersion légèrement élevées, se modifiant peu par le repos, ou le salicylate, mais répondant d'une façon remarquable à l'A.C.T.H : réduction de l'aire de dispersion

parallèle à la chute des éosinophiles à l'amélioration clinique spectaculaire et aux autres signes biologiques.

Dans 4 cas de RAA examinés précocément avant tout traitement, les surfaces de dispersion étaient nettement augmentées. La mise au repos avec traitement salicylé éventuellement l'administration d'A.C.T.H ont été suivies d'une réduction progressive des aires de dispersion, parallèle à l'abaissement des valeurs élevées de la vitesse de sédimentation et du fibrinogène, et à l'amélioration des signes cliniques.

Le repos au lit dans une atmosphère chaude et sèche semble aider la mobilisation des défenses propres de l'organisme et en particulier les mécanismes neuro-pituito-surrénaux contrôlant l'état de perméabilité du gel interstitiel.

La numération des éosinophiles sanguins montre que le lever du lit constitue un "stress" important pour les sédentaires.

Des travaux récents sur le mécanisme d'action de la médication salicylée aboutissent à la notion que son action résulte pour une part importante de l'activation de la surrénale propre du patient. Par suite l'influence de cette thérapeutique dépendra de l'état réactionnel de l'appareil neuro-endocrinien du sujet.

Ces dispersions élevées dans le R.A.A observé de façon précoce, confirment les observations de GUERRA qui avait signalé une augmentation considérable de la dispersion du mélange hyaluronidase-bleu Evans dans les R.A.A en activité.

L'application du test HH 24 h. à l'étude d'enfants atteints de R.A.A et de chorée montre régulièrement une réduction typique de l'aire de dispersion lors des périodes de traitement par l'A.C.T.H, la cortisone et les salicylés.

La réduction des aires de dispersion se montre généralement d'autant plus importante que l'amélioration clinique est plus appréciable.

L'effet antiphlogistique se développe parallèlement à la limitation de la perméabilité.

L'évolution concordante des éosino-sanguins et de la dispersion apparaît d'une façon évidente.

Tout se passe comme si l'élévation du tonus antidispersion et la disparition des éosino qui lui fait suite étaient des aspects différents du même phénomène.

BYWATERS, HOLBOROW et KEECH ont exploré le temps de reconstitution de la barrière dermique après injection locale d'hyaluronidase. Des injections d'indicateur sont répétées toutes les 2 heures dans les régions préalablement préparées par l'hyaluronidase.

Une aire de dispersion ramenée à l'étendue de l'injection témoin, indique la reconstitution de la barrière dermique ce qui normalement se constate après 24 à 48 heures selon l'âge.

Dans le R.A.A non traité remontant à moins de 3 semaines, le temps de reconstitution se révèle doublé et plus.

Après traitement et lors de la convalescence il retourne dans les limites de la normale.

Dans la P.C.E, le temps de reconstitution se révèle également allongé et ceci même pendant les périodes d'inactivité de la maladie.

Un des problèmes essentiels posés par ces observations est de préciser la signification de la réduction de l'aire de dispersion du mélange hyaluronidase-hémoglobine après traitement cortico-surrénal. Assiste-t-on à une simple inhibition de l'hyaluronidase par les stéroïdes corticaux ? ou cet effet témoigne-t-il d'une modification de l'état d'agrégation des muco-polysaccharides de la Substance Fondamentale ?

L'étude du contenu des cavités articulaires que BAUER considère comme des "espaces tissulaires élargis" fournit à ce sujet des renseignements précieux.

Le liquide articulaire normal a une viscosité élevée de l'ordre de 200 U. viscosimétriques. L'addition d'acide acétique détermine la formation d'un caillot filiforme fibreux d'aspect laineux (test de BAUER).

Dans la P.C.E la quantité de liquide est généralement accrue, cependant que sa viscosité est réduite. L'acide acétique ne donne plus lieu à un précipité, mais bien à une opalescence homogène. Bien qu'augmenter en quantité, l'acide hyaluronique se trouve dans un état de polymérisation inférieur. Le manque de polymérisation des muco-polysaccharides articulaires est d'autant plus marqué que la maladie est plus active.

L'extension de ces phénomènes de dépolymérisation à la matrice glucido-protidique du tissu osseux rend probablement compte des processus de décalcification localisée ou généralisée qu'il est de règle de constater précocement dans les rhumatismes évolutifs, et que le traitement par l'A.C.T.H est susceptible de modifier favorablement.

Soumis à une imprégnation cortico-surrénale accrue le rhumatisant édifie rapidement des mucopolysaccharides présentant un degré d'agrégation élevé. Il est permis de penser que cet effet décelé au niveau des articulations intéresse tout aussi bien la Substance Fondamentale.

La réduction de l'aire de dispersion du mélange hyaluronidase-hémoglobine paraît dès lors témoigner de la synthèse de mucopolysaccharides interstitiels hautement polymérisés. Ces composés semblent relativement résistants à l'action de l'hyaluronidase ou se reconstituent rapidement après action de celle-ci.

Leur élaboration amène une déperméabilisation importante du milieu interstitiel à l'égard des macromolécules de taille égale ou supérieure à celle de l'hémoglobine. Peut-être ces modifications fonctionnelles sont-elles à la base de l'action thérapeutique de la médication cortico-surrénale.

L'interprétation de ces constatations est encore difficile à préciser, qu'il s'agisse d'une perturbation propre à une "maladie du mésenchyme" ou de la conséquence d'un trouble réactionnel neuro-pituito-surrénalien.

En conclusion le test de dispersion hyaluronidase-hémoglobine permet une investigation aisée des propriétés de perméabilité du tissu conjonctif sous-cutané.

Il fournit des images faciles à lire qui se modifient parallèlement à l'évolution des signes cliniques et des données du Laboratoire.

- CHAPITRE II -

RELATIONS ENTRE LE SYSTEME ACIDE HYALURONIQUE-HYALURONIDASE ET LE RHUMATISME -

La résistance de la Substance Fondamentale à la diffusion de particules étrangères dépend de la valeur du rapport acide hyaluronique-hyaluronidase. Il est à présumer que ce système intervient dans la pathogénie du rhumatisme articulaire.

La mise en évidence d'acide hyaluronique abondant au niveau de la synoviale et la positivité plus accentuée du test d'inhibition de l'hyaluronidase dans le sérum en cas de R.A.A suggèrent l'existence d'un trouble de ce système comme facteur associé dans le processus rhumatismal.

L'activité des hyaluronidases dépend de la présence d'inhibiteurs spécifiques et aspécifiques. Les corps inhibiteurs aspécifiques se rencontrent dans tout sérum et leur action s'exerce sur n'importe quelle hyaluronidase.

Les anti-hyaluronidases spécifiques au contraire ne se forment que grâce à l'apport de certaines hyaluronidases bactériennes et ne sont actives que contre celles-ci.

Dans la plupart des affections rhumatismales, on a pu mettre en évidence la présence dans le sérum d'inhibiteurs spécifiques actifs contre les hyaluronidases d'origine streptococcique. Le traitement par l'A.C.T.H provoque une chute de ces anti-hyaluronidases spécifiques.

Les recherches sur le taux sérique d'inhibiteurs, établi par le test de viscosité ont démontré l'existence d'un titre relativement élevé d'inhibiteurs dans les affections rhumatismales aiguës et chroniques.

Cependant des tests en série ont donné également des taux élevés, voire plus élevés encore dans des affections diverses.

Aussi n'a-t-il pas été possible au moyen du test de viscosité, d'assigner une place à part aux affections

rhumatismales.

L'augmentation de la dispersion dans le test HH et l'action efficace de corps comme le salicylate, l'A.C.T.H, la cortisone qui sont inhibiteurs de l'hyaluronidase semblent prouver la prédominance d'une action hyaluronidasique pendant le rhumatisme.

Cependant, dans le sang, le taux des inhibiteurs de l'hyaluronidase est augmenté, d'autre part dans l'hydarthrose rhumatismale, on peut constater la grande abondance d'acide hyaluronique.

C'est pourquoi ROSZING, le premier, a eu l'idée d'utiliser l'hyaluronidase dans le traitement de plusieurs affections rhumatismales.

Dans une polyarthrite aiguë avec gonflement articulaire important, il pratique une injection sous-cutanée d'hyaluronidase : rétrocession du gonflement et des douleurs avec une rapidité surprenante.

Les essais ont été poursuivis sur 36 sujets à des doses et par des voies différentes : après 30 minutes à une heure, les douleurs diminuent et la mobilité s'améliore notablement.

Après 10 à 24 heures : rétrocession évidente de la fluxion.

L'effet est semblable à celui produit par la cortisone. Même dans les arthrites chroniques et les arthroses déformantes, plusieurs injections à un ou deux jours d'intervalle procurent chez presque tous les patients une amélioration considérable des douleurs et de la mobilité, voire souvent la disparition de tout symptôme.

Les malades signalent tous qu'il y a d'abord détente et amendement des douleurs. Cet effet n'est pas observé lors des injections de contrôle au moyen de sérum physiologique. La dose la plus active est de 10 à 15 U. en sous-cutané au niveau de l'articulation intéressée. Des doses plus élevées ont donné un œdème circonscrit, des érythèmes et une accentuation des douleurs.

L'effet thérapeutique est limité à l'articulation en traitement et à celles immédiatement voisines.

Les voies intramusculaire et intraveineuse n'ont que peu ou pas d'effet.

Dans trois cas de polyarthrite aiguë : amélioration sensible et suppression des douleurs, et après 5 à 12 injections, absence de tout symptôme.

Dans 5 cas de polyarthrite chronique primitive : amélioration notable des douleurs et de la mobilité.

Dans tous ces cas la durée d'observation va jusqu'à 3 mois. Dans une périarthrite scapulo-humérale chez une femme de 48 ans traitée sans succès depuis deux mois par pyramidon, frictions salicylées, ondes courtes : douleurs intenses, mobilité très limitée.

Grosse amélioration après deux injections de 30 U. Soulagement complet après 4 nouvelles injections de 10 U.

Dans 3 cas de névrite ou de radiculite, les douleurs au contraire s'accroissent nettement.

Voici quelques observations publiées dans Praxis n° 25 (1952) par FLUCKIGER qui sur 20 cas traités a obtenu 13 succès.

1° - M.B 52 ans, souffre depuis plusieurs semaines d'un épanchement articulaire douloureux apparu spontanément, localisé au genou gauche. Augmentation du diamètre 3 cm. Légère arthrose des deux genoux. Après injection intra-articulaire d'hyaluronidase, exacerbation des douleurs pendant 12 heures environ, puis amélioration rapide et disparition de l'épanchement articulaire.

Pas de récurrence depuis 6 mois.

2° - W.E 72 ans, douleur de la face interne de l'articulation du genou droit depuis une semaine. Nodule aplati de consistance élastique à l'endroit douloureux. Symptômes subjectifs disparus après 2 injections para-articulaires d'hyaluronidase effectuées à 3 jours d'intervalle sans modification de l'aspect local. Pas de récurrence depuis 4 mois.

- 3° - L.R. 44 ans. Une semaine après l'excision d'un phlegmon urinaire dû à un rétrécissement traumatique de l'urètre, apparition d'un épanchement articulaire inflammatoire douloureux du genou (rhumatisme infectieux). Un traitement prolongé par des injections d'Irgapyrine et des applications salicylées locales, n'amenaient que des améliorations passagères. Après une injection intra-articulaire d'hyaluronidase : exacerbation des douleurs pendant 12 heures environ ; disparition de l'épanchement en 24 heures, guérison qui dure actuellement depuis plus de 4 mois.
- 4° - M. H. 56 ans. Rhumatisme articulaire très douloureux du genou, apparu de façon aiguë pendant la phase oligosymptomatique d'une colite chronique. Après une injection para-articulaire d'hyaluronidase qui occasionna des douleurs pendant quelques heures, rétrocession des symptômes et guérison en 24 heures. Pas de récurrence depuis 2 mois.
- 5° - Z.A. Douleurs rhumatoïdes à la face interne de l'articulation du genou droit, après distorsion subie un an auparavant. Après trois injections locales d'hyaluronidase qui ne furent pas douloureuses pour le patient, amélioration notable sans disparition totale de la symptomatologie.
- 6° - Z.A. 45 ans. Périarthrite scapulo-humérale calcifiante droite périodiquement très douloureuse et contracture de Dupuytren. Après 10 injections locales d'hyaluronidase qui ne furent à peine douloureuses pour le patient, rétrocession notable des symptômes subjectifs et amélioration de la mobilité. Le cliché de contrôle effectué ensuite montrait un effacement considérable des dépôts calcaires. Le malade se prêta volontiers à une série de 10 injections complémentaires. Il se produisit encore un certain degré d'amélioration subjective mais radiographiquement on ne put constater de progrès évident dans l'effacement de la calcification.
- 7° - S.H. 47 ans. Périarthrite scapulo-humérale post-traumatique continue depuis 6 semaines. Physiothérapie et traitement médicamenteux sans résultat. Après 5 injections péri-articulaires d'hyaluronidase qui provoquèrent une exacerbation douloureuse d'une durée de 12 heures environ, disparition presque complète des symptômes subjectifs et amélioration notable de la motilité.

- 8° - A.S 46 ans. Périarthrite scapulo-humérale post-traumatique, traitée sans succès depuis 2 mois par des infiltrations anesthésiantes, la boue et les antirhumatismaux. Après 6 injections d'hyaluronidase, symptômes subjectifs presque disparus. Limitation des mouvements entièrement effacée.
- 9° - L.B. 45 ans. Douleurs apparues spontanément dans la région de l'insertion du faisceau médian du muscle 1/2 membraneux sur la face interne de l'épiphyse du tibia. Après 2 injections d'hyaluronidase qui provoquèrent une exacerbation des douleurs pendant quelques heures, guérison. Pas de récurrence depuis 3 mois.
- 10° - Sch. J. 51 ans. Epicondylite droite après traumatisme il y a 4 semaines. Physiothérapie, anesthésie locale et pansements à la pommade ichtyolée sans succès. L'incapacité de travail continue. Après 2 injections d'hyaluronidase qui furent à peine douloureuses, disparition des symptômes subjectifs. Après la reprise du travail, tendo-vaginalite crépitante de l'avant-bras sur laquelle l'hyaluronidase resta sans effet.
- 11° - Sch. F. 28 ans. Distorsion légère du pied il y a 4 semaines n'ayant provoqué que quelques jours de douleurs. Actuellement depuis une semaine, douleurs rhumatoïdes intenses apparues spontanément (de nuit) à la même place. Après 2 injections péri-articulaires d'hyaluronidase qui furent douloureuses, disparition des symptômes subjectifs. Pas de récurrence depuis 4 semaines.
- 12° - M.M 37 ans. Lumbago apparu depuis 3 jours à la suite du soulèvement d'une lourde charge. La musculature douloureuse fut infiltrée 2 jours de suite par une solution physiologique additionnée d'hyaluronidase. Douleurs disparues à partir du 3° jour.
- 13° - M.L. 41 ans. Rhumatisme du poignet (sans signe clinique d'inflammation) à la suite d'un rhume. Guérison durable après 2 injections para-articulaires d'hyaluronidase.

Echecs thérapeutiques -

W.E 21 ans. Douleurs rhumatoïdes de l'articulation du genou droit sans signes cliniques d'inflammation dans un cas d'amygdalite chronique. 6 injections para-articulaires d'hyaluronidase sont pratiquées sans succès.

Tonsillectomie refusée provisoirement.

B.H 35 ans. Péri-arthrite scapulo-humérale avec dépôts calcaires peu accentués, apparue il y a un an après abduction du bras gauche sous narcose.

Traitement médicamenteux et physiothérapie y compris les rayons X sans succès. Aucune amélioration après 4 injections d'hyaluronidase.

La continuation des injections est refusée en raison des douleurs qu'elles provoquent.

H.S 38 ans. Epicondylite traitée sans succès par les médicaments et la physiothérapie. Aucune amélioration sensible après 6 injections d'hyaluronidase que le patient qualifie de modérément douloureuses.

Au cours des 3 mois qui suivirent guérison complète sans autre traitement.

M.H 49 ans. Acrostéo-algie par surmonage du coude droit après amputation de l'avant bras gauche. Après 6 injections d'hyaluronidase, pas d'amélioration évidente. La boue, l'anesthésie locale, les ondes courtes et les anti-rhumatismaux sont restés sans effet.

H.L 46 ans. Cicatrice douloureuse du fascia après méniscectomie du genou gauche il y a 15 ans, dans un cas de sclérose en plaques. Aucune amélioration après 6 injections d'hyaluronidase. Disparition des symptômes subjectifs par excision de la cicatrice du fascia lata. Examen anatomopathologique qui révéla des formations de tissu cartilagineux et osseux.

B.H 29 ans. Elancement dans la région de l'olécrâne gauche après léger trauma subi il y a 5 semaines.

Pas d'épaississement de la bourse olécrânienne.

Trois injections d'hyaluronidase sont pratiquées sans succès.

L.E 42 ans. Polyarthrite rhumatismale chronique secondaire. Amygdalectomie sans succès.

6 injections para-articulaires d'hyaluronidase au niveau de l'épaule droite n'amènent à cette articulation que de légères améliorations durant 1 ou 2 jours.

Les injections sont pratiquées au foyer de l'affection ou à son voisinage. Comme l'effet sur la perméabilité s'efface en 48 à 72 heures, les injections ont été répétées tous les 2 ou 3 jours. En moyenne 6 injections sont pratiquées. L'auteur envisage d'associer la novocaïne à l'hyaluronidase pour atténuer les douleurs. Les injections sont douloureuses mais le succès apparaît avec rapidité et est durable.

Heinrich TEWES a publié quelques observations relatives à des épanchements séreux du genou, traités par hyaluronidase + novocaïne.

- 1) épanchement séreux du genou, faisant suite à une infection articulaire chronique. Injection d'hyaluronidase associée à de la novocaïne : amélioration rapide des douleurs, de la chaleur, de la flexion.
- 2) épanchement post-traumatique : une seule injection d'hyaluronidase additionnée de novocaïne fait disparaître l'épanchement.
- 3) épanchement rhumatismal : disparition avec 10 Unités d'hyaluronidase.

Il est intéressant de souligner la valeur de ces observations : la résorption d'un épanchement sans ponction intra-articulaire est en effet appréciable, elle supprime une cause possible de surinfection, malgré les précautions prises.

D'autre part, l'injection péri-capsulaire épargne la surcharge de l'appareil ligamentaire.

BAUMGARTNER a récemment publié quelques observations de coxarthries douloureuses traitées par hyaluronidase + novocaïne. Nous en citerons une qui nous paraît éloquente.

Coxarthrie gauche ayant débuté cliniquement dans les premiers mois de 1951.

Examen le 25 Mai 1952 : limitation de la rotation externe et de l'hyperflexion de la cuisse sur le bassin.

Radio : pincement léger de l'interligne avec flou léger 8 jours de cure thermique : douleur invariable.

Le 3 Juin : injection de novocaïne + hyaluronidase par voie antéro-externe. Au bout de 30 minutes, la dou-

leur augmente et dure 24 heures avec sensation de gêne pénible au niveau de tous les membres atteints. Puis la douleur disparaît complètement. 3 semaines après cette unique injection la coxarthrie reste complètement indolore.

Les autres cas traités ont donné soit un résultat analogue, soit une amélioration appréciable.

L'auteur pense qu'il y a d'une part une action purement anesthésique et d'autre part une action d'ensemble peut être légère sur l'articulation.

Quant à nous, voici l'explication que nous proposons :

- dans les épanchements synoviaux, l'exsudat est constitué d'acide hyaluronique presque pur. L'hyaluronidase le fluidifie rapidement tout en agissant d'une façon analogue sur le ciment intercellulaire de la séreuse ce qui permet une résorption rapide des produits de dépolymérisation.
- dans les processus d'arthrose ou de péri-arthrite, l'organe atteint est le siège de zones de prolifération du collagène dont l'existence explique en grande partie la douleur et l'impotence fonctionnelle.

Des infiltrations d'hyaluronidase agissant sur la SF de ces zones de prolifération inflammatoire et sur la paroi des capillaires "ramollissent" la consistance du tissu de prolifération, facilitent la résorption d'une grande partie de la SF précédemment visqueuse et diminuent dans les mêmes proportions le volume du corps étranger constitué par le tissu d'inflammation.

Du même coup, la cause principale de la douleur et de l'impotence fonctionnelle se trouve notablement amoindrie. Ceci se traduirait par l'amélioration clinique à laquelle nous assistons.

Dans les arthrites aiguës, les effets de l'hyaluronidase sont moins importants, probablement parce que la cause directe de l'affection étant toujours présente, l'activité du ferment ne suffit plus à en compenser les effets.

La présence d'hyaluronidase dans les venins de serpent et d'abeille expliquerait peut-être leur effet thérapeutique dans les affections rhumatismales.

De même l'efficacité de l'histamine serait due au fait qu'elle potentialise l'action de l'hyaluronidase.

CHAPITRE III

A.C.T.H et HYALURONIDASE (1) -

Dans une communication toute récente à la Société de Rhumatologie, MATHIEU-PIERRE-WEIL et ses collaborateurs SICHERE et GASSOT ont indiqué une technique nouvelle d'administration de l'A.C.T.H en perfusion lente.

On sait que les perfusions lentes intraveineuses d'A.C.T.H permettent l'utilisation de doses réduites. Mais l'installation d'une telle perfusion est souvent mal supportée, surtout chez des rhumatisants, malades parfaitement conscients.

D'autre part, leur répétition limite les voies d'abord surtout si les membres des malades sont fixés en position vicieuse. C'est ce qui a conduit les auteurs à utiliser la voie sous-cutanée.

TECHNIQUE -

Une ampoule d'hyaluronidase du commerce est injectée dans la face externe de la cuisse à mi-distance de l'articulation coxo-fémorale et du genou. Dix minutes après, hyaluronidase et A.C.T.H étant incompatibles, on abouche à l'aiguille restée en place le dispositif d'une perfusion de 250cc sérum glucosé isotonique que l'on a additionné de 10 ou 20 mg d'A.C.T.H

Les résultats sont identiques à ceux obtenus par la voie intraveineuse. Aucun accident local ou général n'a été constaté.

Voici quelques observations choisies parmi les nombreux cas traités de cette façon.

(1) Signalons que la perfusion lente d'A.C.T.H chez sujet préparé par hyaluronidase a déjà été pratiquée par le Professeur DEBRE dans les toxicoses du nourrisson.

R.A.A -

1° - Monsieur B. 32 ans. hospitalisé du 2 septembre au 4 Octobre 1952. Ce malade était venu consulter pour un gonflement articulaire avec douleur au niveau des 2 genoux et des 2 articulations tibio-tarsiennes. On notait une déformation globuleuse des genoux qui étaient chauds et douloureux avec limitation de la mobilité active et passive. Au point de vue général : état subfébrile avec sueurs et asthénie marqué. Ces phénomènes articulaires s'étaient manifestés à 2 reprises déjà, quelques mois auparavant.

L'examen biologique montrait : V.S.G 40-80-110. Vernes résorcine 35. Fibrinémie 8 g.

Du point de vue cardiaque : auscultation normale ; E.C.G normal. Un traitement à l'A.C.T.H fut aussitôt institué selon la technique décrite.

Rapidement la V.S.G est redescendue ainsi que le Vernes. Au point de vue clinique, le gonflement articulaire des genoux et des tibio-tarsiennes a diminué, cependant qu'on notait une légère atteinte des poignets et de l'épaule gauche avec tuméfaction articulaire.

L'état cardiaque surveillé tous les jours avec E.C.G tous les 3 jours, n'a montré aucune altération.

Au bout de 3 semaines, tout était rentré dans l'ordre. Aucun gonflement des différents articles n'était noté.

Les examens biologiques étaient redevenus normaux et le malade est sorti de l'hôpital complètement guéri.

Suivi tous les mois jusqu'en mars 1953, aucune reprise du R.A.A n'a été constatée.

2° - Madame M. 31 ans. a été adressée au service pour manifestations polyarticulaires douloureuses. Cette malade présentait également une valvulite qui s'était installée au cours de crises antérieures.

Les examens humoraux montraient une accélération de la V.S.G. Un Vernes parallèlement augmenté et une fibrinémie à 11 g. Installation immédiate du traitement

hyaluronidase - A.C.T.H par la même technique. Cette malade est restée dans le service pendant 18 jours, au bout desquels tout était revenu à la normale, tant du point de vue clinique que du point de vue humoral.

Spondylarthrite ankylosante -

Simultanément sont entrés dans le service, 2 Tunisiens Mr. F. et Mr. H. atteints de spondylarthrite ankylosante.

1° - Mr. H. était à un stade très avancé de cette affection : complètement enraidí, les hanches bloquées ainsi que les genoux et la colonne cervicale. Seuls les bras étaient suffisamment libres pour lui permettre de s'alimenter.

Les images radiographiques montraient une ankylose totale des hanches, et des genoux, la disparition des articulations sacro-iliaques et l'aspect classique dit en "canne de bambou" du rachis. Malgré le peu d'espoir d'améliorer ce malade, nous avons essayé un traitement à l'A.C.T.H - hyaluronidase toujours par la même technique. Après un mois de ce traitement nous avons obtenu un résultat appréciable au niveau de la colonne cervicale. Le malade pouvait remuer la tête dans tous les sens et les articulations scapulo-humérales étaient nettement améliorées.

Au point de vue humoral : stabilisation complète.

2° - Mr. F. était beaucoup moins atteint : le rachis était complètement bloqué ainsi que les 2 hanches, cependant la marche était possible à l'aide de béquilles.

Le même traitement à l'A.C.T.H à la dose de 20 mg par jour et qui fut ramené à 10 mg, pendant 1 mois, a permis une amélioration assez sensible de la mobilité rachidienne.

Les déplacements étaient plus aisés et ce malade était très satisfait, alors que son état depuis 10 ans était inchangé.

Chez ces 2 malades, il n'était pas question d'obtenir une récupération importante, il s'agissait surtout d'un essai clinique afin de vérifier si la méthode présentait dans ces cas de l'intérêt. En effet le mois suivant, un traitement par l'A.C.T.H en i. v. en perfusion lente

n'a apporté aucun changement.

Maladie de Still (rhumatisme évolutif de l'enfance.) -

Mademoiselle D 20 ans, atteinte d'une maladie de Still dont les débuts remontaient à l'âge de 9 ans a été hospitalisée dans le service. Complètement grabataire, les deux genoux ankylosés, les pieds déformés. Seule la flexion des cuisses sur le bassin était possible, mais limitée à 30°. Une hanche avait été opérée : pose d'une tête en acrylic, qui n'avait donné qu'une très légère amélioration de l'abduction-rotation.

Aux membres supérieurs, coudes fléchis à 45° et qu'il était impossible d'étendre, poignets très enraidis. Rétraction des doigts de type cubital, seule la pince était possible. En ce qui concerne les 2 articulations scapulo-humérales ankylose presque totale. Le malade pouvait à peine s'alimenter. La mobilité de ses 2 membres supérieurs était surtout possible par mobilisation de ses omoplates. L'articulation temporo-maxillaire était également ankylosée, ne permettant qu'un écartement de la denture suffisant pour laisser passer un doigt. Cette malade est restée près d'un an dans le service, traitée par cortisone et ACTH hyaluronidase. Son état s'est considérablement amélioré que ce soit par l'une ou l'autre des thérapeutiques.

Une opération orthopédique sur le genou et une amélioration considérable de ses mouvements permettent une marche difficile mais possible.

Goutte -

1° - Mr. D. 53 ans, goutteux traité depuis longtemps par le colchique. Son hospitalisation était nécessitée par l'extension de l'atteinte goutteuse aux différentes articulations et par la répétition des crises tous les mois, alors que jusqu'à présent ces crises n'avaient lieu qu'une ou deux fois par an.

Un traitement A.C.T.H hyaluronidase fut aussitôt institué.

En 2 jours, disparition du gonflement et des douleurs avec libération totale des articulations atteintes.

Cependant le malade a été traité parallèlement par le colchique. Ce malade a reçu en tout 1 g. d'A.C.T.H il est sorti de l'hôpital le 23 mai 1952. Depuis, pas de

manifestations nouvelles, cependant que l'uricémie se maintient à un taux un peu plus élevé que la normale : 0,070.

2° - M.Z 55 ans, présentait une goutte dont les manifestations et l'évolution étaient à peu près parallèles à la précédente. Cependant, le taux de l'uricémie était plus élevé, et les déformations de l'articulation tibio-tarsienne étaient plus importantes : un traitement d'1 g. d'A.C.T.H toujours par la même technique, suivi d'un traitement par le colchique ont fait disparaître toutes les manifestations algiques et permis au malade une reprise de son travail.

Sciaticque -

1° - Frère M. 33 ans est entré dans le service pour sciatique très aiguë. Cliniquement Lasègue gauche très important. Contracture lombaire, entraînant une scoliose. Abaissement du pli fessier. Réflexe rotulien exagéré. Réflexe achilléen aboli. Ce malade présentait une nervosité extrême, était insomniaque, avait des crises douloureuses qui rendaient toute position impossible.

L'examen radiographique montrait une anomalie transitionnelle avec sacralisation unilatérale de la cinquième lombaire.

Examens humoraux : V.S normale. Vernes normal. Un traitement à l'A.C.T.H hyaluronidase est institué en même temps que sont administrés parallèlement : curarisants de synthèse et vitamine B1 à hautes doses.

En quelques jours, l'état douloureux avait énormément diminué. Le malade pouvait dormir et s'allonger dans son lit. Après 3 semaines de traitement et de repos, le malade a pu quitter l'hôpital. Le réflexe achilléen était réapparu en partie. Il a été conseillé cependant le port d'un lombostat.

2° - M.L 42 ans, présentait une lombo-sciatique de type S1 post-traumatique, avec signe de Lasègue et rigidité lombaire, diminution légère de l'achilléen correspondant, un point exquis para-épineux.

L'examen radiographique montrait une sacralisation de L5. 4 épi-durales de novocaïne améliorent ce malade.

Un mois après, ce malade revient avec les mêmes symptômes. L'enquête montre également un éthylysme chronique.

Cependant il ne s'agissait pas d'une polynévrite alcoolique.

Traitement à l'A.C.T.H-hyaluronidase. En 3 semaines amélioration considérable de l'état algique, cependant que persistait une légère raideur lombaire.

Vitamine B, Strychnine, agents méthylants, régime et port d'un lombostat, ont permis au malade de reprendre son travail.

3° - M.H 35 ans. S'est présenté dans le service pour une lombo-sciatique droite très douloureuse. Par ailleurs on notait un psoriasis extrêmement important de tout le tronc. Ce malade était un dystonique avec hyperémotivité et insomnie.

Les examens humoraux n'ont pas montré de modifications pouvant en imposer pour une manifestation rhumatismale qu'il est fréquent de voir dans le psoriasis.

Radio : pas de lésions radiologiques.

L'A.C.T.H fut immédiatement institué, toujours par la même technique, en même temps que du phénobarbital à doses filées. En tout 25 jours de traitement. Amélioration considérable du psoriasis pendant 12 jours mais récidive malgré l'A.C.T.H.

En ce qui concerne la lombo-sciatique, disparition de l'état douloureux, le malade pouvait marcher normalement. Disparition du signe de Lasègue. Réflexe achilléen normal.

Mais le terrain psycho-somatique de ce malade n'a pas permis d'apprécier d'une façon objective la disparition de l'état douloureux.

P.C.E -

Madame G. 59 ans. P.C.E évoluant depuis 3 ans. A son arrivée dans le service, elle présentait une déformation caractéristique au niveau des extrémités distales des membres supérieurs et inférieurs. Les poignets étaient enraidis avec les synoviales gonflées. Limitation très nette du jeu articulaire, ganglions épitrochléens satellites. In-

filtration au niveau des genoux avec fluctuation de la synoviale. Articulations tibio-tarsiennes douloureuses.

V.S.G 50- 80 - 120

Cette malade avait été traitée aux sels d'or, à la prégnenolone et avait fait une cure à Bourbon-l'Archambault. La technique de perfusion lente d'A.C.T.H par voie sous-cutanée a été appliquée pendant 3 semaines. Amélioration considérable des phénomènes douloureux et meilleure mobilité au niveau des articulations atteintes.

Cette malade avait été traitée antérieurement par Cortisone intra-musculaire qui avait donné la même amélioration.

Mme Z. 46 ans. présentait des manifestations douloureuses au niveau des articulations scapulo-humérales avec des acroparesthésies et des manifestations aux articulations distales de ses membres supérieurs.

Infiltration au niveau du poignet gauche et ganglion épitrochléen satellite. Les deux épaules étaient impossibles à mobiliser. Un gonflement synovial était noté. L'examen humoral montrait une accélération de la V.S.G : 48 - 89 - 123. Les études radiographiques des épaules et des poignets montraient des images lacunaires au niveau des petits os du carpe. Cette malade avait suivi des cures discontinues de Cortisone et d'A.C.T.H qui l'amélioraient chaque fois .

Un traitement à l'A.C.T.H - hyaluronidase pendant 3 semaines a donné les mêmes résultats.

Mme R 34 ans. présentait des manifestations à type de vertiges, éblouissements, céphalées et des douleurs avec gonflement au niveau des coudes et des poignets.

V.S.G 30 - 55 - 105.

Il est à noter qu'il s'agissait là primitivement de manifestations survenues à la suite d'une maladie sérieuse. D'abord soumise à un traitement par l'A.C.T.H en injection intraveineuse, la malade avait vu toutes ses manifestations régresser. Puis rechute après cessation du traitement : douleurs articulaires au niveau de la colonne cervicale et d'un genou.

Traitement à l'A.C.T.H par voie hypodermique : amélioration totale des signes cliniques et biologiques.

Discussion :

En utilisant l'hyaluronidase, les auteurs n'ont recherché que son effet diffusant, mais ainsi qu'ils le reconnaissent, il est possible que l'enzyme ait eu dans plusieurs cas, des effets favorables sur les articulations voisines, par une action propre.

- CONCLUSIONS -

Après avoir rappelé la composition du tissu conjonctif et la structure chimique d'un de ses constituants : la Substance Fondamentale, nous avons étudié le "facteur de diffusion" ou "spreading factor" ou "hyaluronidase" c'est-à-dire enzyme hydrolysant l'acide hyaluronique. Nous avons passé en revue ses origines, ses propriétés et les corps susceptibles d'activer ou d'inhiber ses effets.

Dans un deuxième chapitre, nous traitons de l'utilisation de l'hyaluronidase dans le test HH de Mahaux. Ce test permet de suivre l'évolution du R.A.A et de la P.C.E comme avec la vitesse de sédimentation.

Dans un troisième chapitre après avoir étudié l'équilibre du système acide-hyaluronique-hyaluronidase dans les affections rhumatismales, nous rapportons des observations relatives à l'action de l'hyaluronidase dans ces affections.

Un dernier chapitre est réservé à l'exposé des résultats obtenus par l'administration d'A.C.T.H chez des malades préalablement préparés par des injections d'hyaluronidase.

Cette dernière est ici utilisée afin de permettre une meilleure diffusion de l'A.C.T.H mais il est fort probable qu'elle exerce en même temps une action propre, sur l'affection rhumatismale.

Le rôle de l'hyaluronidase en médecine ne cesse de croître, les faits cliniques que nous avons rapportés, nous permettent d'affirmer qu'elle trouve en rhumatologie des applications intéressantes.

A vrai dire cette action nous paraît un peu paradoxale. On sait en effet que la cortisone est inhibitrice de l'hyaluronidase. Or cortisone et hyaluronidase ont toutes deux une action favorable sur les affections rhumatismales.

L'action dans le même sens de ces deux antagonistes pourrait s'expliquer de la façon suivante.

Cortisone et hyaluronidase n'agiraient pas sur les mêmes éléments. Alors que l'action de la cortisone serait limitée aux éléments nobles du tissu conjonctif :

fibres, cellules conjonctives ; celle de l'hyaluronidase se ferait sentir sur la Substance Fondamentale.

Malgré l'ignorance où nous sommes du mode d'action exacte de l'hyaluronidase dans le rhumatisme, on peut cependant la considérer dès à présent comme un agent efficace de la thérapeutique.

Vu :
Le Président :

signé : Pr. JUSTIN-BESANCON

Vu :
Le Doyen : Pr. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : Pr. Jean SARRAILH

- BIBLIOGRAPHIE -

1. ASBOE et HANSEN : Am. Rheum. 9, 149 (1950)
2. BAUMGARTNER : Gazette Médicale de France n° 6, 2° n° de mars 1953
3. BOUREL : Facteurs de diffusion et leur contrôle hormonal in : Des réactions non spécifiques en dermatologie. Masson 1952 - Paris p. 203
4. BRIODY : Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 1046 (1950)
5. BYWATERS, HOLBOROW et KEECH : Brit. Med. J. 1178-1183 (1951)
6. CHAIN et DUTHIE : Nature (London) 144, 977-78 (1939)
7. CHAIN et DUTHIE : Brit. J. Exp. Pathol. 21, 324-38 (1940)
8. CLAUDE : J. Exp. Med. 62, 229-44 (1935)
9. COSTA : Atti. Soc. Lomb. Sci. Med. Biol. 31. 3. 1950
10. COSTE, BOUREL et IMBERT : Rev. Rhum. 19 - 93 (1952)
11. DELAUNAY et VOISIN : Presse Médicale 58, 20-22, 79-81 (1950)
12. DURAN-REYNALS : C.R Soc. Biol. 99, p. 6 (1928)
13. DURAN-REYNALS : Sem. Hôp. Paris 28, 1049 (1952)
14. DURAN-REYNALS : Revue Bactériology 6, 197-252 (1942)
15. EHLERT : Med. Klin. 46, 716 (1951)
16. FERRARI : Costa Pelligrini : Arch. Sci. Biol. 33, 48-59 (1949)
17. GIBIAN : Angew. Chemie 63, 105 (1951)
18. FLUCKIGER : Praxis 25, 536-538 (1952)
19. DE GREGORI et VALLEGA : Minerva Chir. 15 Nov. 1952
20. GERSH et CATCHPOLE : The Am. J. Of Anatomy 85, 457 (1949)

21. GUERRA : J. Pharmacology exp. Thérapéut. 87, 193-197 (1946)
22. GUERITEE : Thèse Paris Juin 1952
23. HOLBOROW et KEECH : Brit. Med. J. 2, 1173 (1951)
24. A. SOLDI : Il Farmac., tome 6, p. 765-787.
25. MADINAVEITIA : Biochemic J. 34, 621-24 (1940)
26. J. MAHAUX : Acta Clinica Belgica 1952, 7, 323
27. J. MAHAUX : Vie Médicale Janvier 1953
28. MENKIN : New York MAC MILLAN (1940)
29. SIMON et NARINS : Amer. J. Roentgenol. 61, 91-94 (1949)
30. New England J. Med. 13 Nov. 1952
31. OPSAHL : Yale J. Biol. Med. 21, 255-62 (1949)
32. ROSZING : Arztl. Wchschr 6° année, fasc. 29, 1951
p. 686-718
33. SEIFTER : J. Proc. Soc. Exp. Med. 72, 136 (1949)
34. SEIFTER : Ann. N.Y Acad. Sci. 52, 1141-55 (1950)
35. TEWES : Med. Mitteilung der Schering A.G Berlin (West)
12, 82-83 (1951)
36. MATHIEU-PIERRE WEIL, SICHERE, GASSOT : Hormonothérapie
antirhumatismale en perfusion lente à l'aide d'hyalu-
ronidase. (Ligue française du rhumatisme : séance du
10 Juin 1953).

- TABLE DES MATIERES -

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>GENERALITES</u>	2
<u>CHAPITRE Ier</u>	
- Le test de dispersion hyaluronidase- hémoglobine au cours du RAA et de la PCE	10
<u>CHAPITRE II</u>	
- Relations entre le système acide hyalu- ronique-hyaluronidase et le rhumatisme	14
<u>CHAPITRE III</u>	
- A.C.T.H et HYALURONIDASE	22
<u>CONCLUSIONS</u>	30
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	32

- - - - -

